Síntesis – Artículo para la práctica clínica

¿Cambiará el ensayo COBRRA el tratamiento del TEV con Apixabán?

COBRA: Comparison of Bleeding Risk between Rivaroxaban and Apixaban

SÍNTESIS DE EVIDENCIA.COM
UNA MARCA Infectoweb

Mensaje clave

Un ensayo clínico aleatorizado internacional en pacientes con tromboembolismo venoso agudo mostró que apixabán, en comparación con rivaroxabán, se asoció con un riesgo significativamente menor de sangrado clínicamente relevante durante 3 meses de tratamiento (3,3 % vs. 7,1 %).

Certeza de la evidencia (GRADE): Alta ⊕⊕⊕⊕

Información previa disponible

El tromboembolismo venoso (TEV) constituye una causa importante de morbimortalidad, con aproximadamente 10 millones de casos anuales a nivel mundial. La mortalidad a 30 días alcanza el 3 % en la trombosis venosa profunda aislada y hasta el 31 % en la embolia pulmonar. Además, hasta el 30 % de los pacientes presenta recurrencia a 10 años (1–3).

La incidencia anual global del TEV se estima en 1–2 casos por cada 1.000 habitantes. En Latinoamérica y el Caribe, se estiman incidencias de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar de 120 y 64 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. En Colombia, la disponibilidad limitada de datos epidemiológicos dificulta estimar la carga nacional de la enfermedad (1,4,5).

Las guías de práctica clínica recomiendan los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) sobre los antagonistas de la vitamina K en la mayoría de los pacientes con TEV. Aunque presentan eficacia comparable como grupo, persiste incertidumbre sobre las diferencias entre agentes específicos. El ensayo aleatorizado COBRRA encontró menor sangrado clínicamente relevante con apixabán que con rivaroxabán durante tres meses (3,3 % vs. 7,1 %; RR 0,46; IC del 95 %: 0,33–0,65), sin establecer diferencias concluyentes en mortalidad ni superioridad en efectividad (6–9).

Métodos:

Diseño: Ensayo clínico pragmático, internacional, aleatorizado, abierto y con evaluación ciega de los desenlaces.

Población: Se incluyeron adultos ≥18 años con tromboembolismo venoso agudo sintomático, definido como trombosis venosa profunda proximal de miembros inferiores o embolia pulmonar segmentaria o más proximal. Se excluyeron pacientes con anticoagulación terapéutica durante >72 horas antes de la inclusión, depuración de creatinina.

Intervención: Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir rivaroxabán durante 3 meses (15 mg dos veces al día durante 21 días, seguido de 20 mg/día) o apixabán durante 3 meses (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día).

Desenlaces: El desenlace primario fue el sangrado clínicamente relevante, definido como la combinación de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante, según los criterios de la ISTH. Los desenlaces secundarios incluyeron los componentes individuales del desenlace primario, recurrencia sintomática del tromboembolismo venoso, mortalidad por sangrado, por tromboembolismo venoso y por cualquier causa, y adherencia al tratamiento.

Análisis estadístico: Se calculó un tamaño muestral de 2760 participantes para alcanzar una potencia del 80% y detectar una reducción del 33% en el riesgo de sangrado clínicamente relevante. Los análisis se realizaron por intención de tratar. Se estimaron razones de riesgo y sus intervalos de confianza del 95%; el análisis de sensibilidad empleó modelos de efectos mixtos ajustados por función renal, uso concomitante de antiagregantes, edad y sexo, con efecto aleatorio por centro (9).

Resultados

La **tabla 1 del artículo original** muestra características demográficas y clínicas basales balanceadas entre los grupos de intervención, lo que evidencia una adecuada comparabilidad inicial tras la aleatorización.

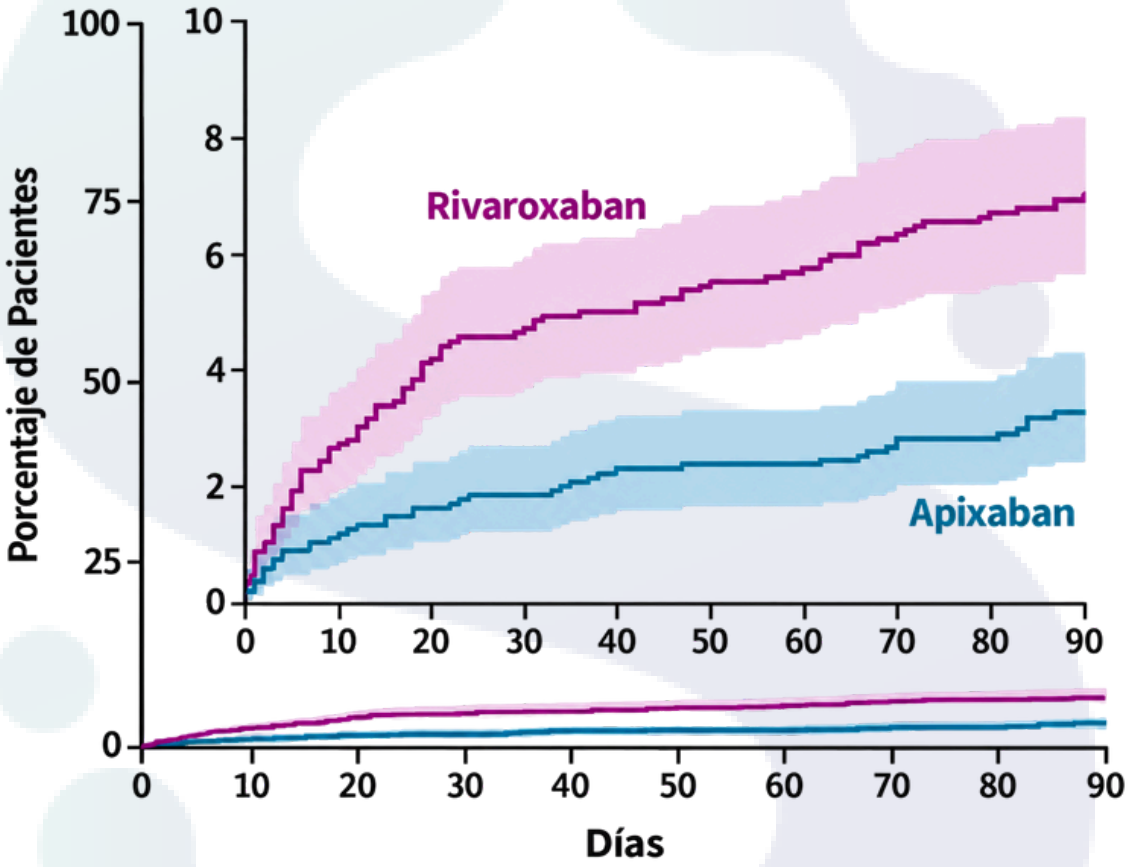
Tabla 1. Resultados clínicos durante el período del estudio

Resultado	Apixaban (N=1345)	Rivaroxaban (N=1355)	Riesgo relativo (IC del 95%)*
Resultado principal			
Sangrado clínicamente	44 (3,3)	96 (7,1)	0,46 (0,33–0,65)‡
Resultados secundarios			
Sangrado mayor	5 (0,4)	32 (2,4)	0,16 (0,06–0,40)
Sangrado no mayor clínicamente	39 (2,9)	67 (4,9)	0,59 (0,40–0,86)
Muerte por sangrado	0	0	
Tromboembolismo venoso sintomático	15 (1,1)	14 (1,0)	1,08 (0,52–2,23)
Muerte por tromboembolismo	0	0	
Muerte por cualquier causa	1 (0,1)	4 (0,3)	0,25 (0,03–2,26)

Los análisis de los resultados secundarios no se ajustaron por multiplicidad, y los anchos de los intervalos de confianza no deben utilizarse en lugar de las pruebas de hipótesis. † El sangrado clínicamente relevante se definió como un compuesto de sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante. ‡ P<0,001 para la comparación del grupo de apixaban con el grupo de rivaroxaban.

El desenlace primario de sangrado clínicamente relevante y los desenlaces secundarios de sangrado mayor y sangrado clínicamente relevante no mayor presentaron diferencias estadísticamente significativas, con menores tasas en el grupo de apixabán.

Figura 1. Sangrado clínicamente relevante.



Nº en Riesgo

Rivaroxaban	1355	1319	1299	1292	1287	1281	1278	1270	1265	1261
Apixaban	1345	1330	1323	1320	1315	1313	1313	1309	1307	1301

Se presentan las curvas de Kaplan-Meier correspondientes al primer episodio de sangrado clínicamente relevante —definido como un criterio compuesto que incluye sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante— durante el período de tratamiento de 3 meses (variable principal). El recuadro muestra los mismos datos con un eje y a mayor escala. Las áreas sombreadas representan los intervalos de confianza del 95 %.

La curva de Kaplan-Meier muestra una menor incidencia acumulada de sangrado clínicamente relevante con apixabán frente a rivaroxabán, con separación de las curvas desde los primeros cinco días de seguimiento.

Certeza de los resultados

Riesgo de sesgo: De acuerdo con la herramienta RoB 2, el estudio presentó un bajo riesgo de sesgo (Anexo 1).

Anexo 1:

Dominio del ROB-2	Juicio	Justificación / Criterio Evaluado
1. Sesgo en el proceso de aleatorización	Bajo riesgo	Secuencia aleatoria con bloques permutados, ocultamiento mediante sistema web centralizado y características basales balanceadas.
2. Sesgo por desviaciones de las intervenciones	Bajo riesgo	Análisis por intención de tratar (ITT); a pesar de ser abierto, el desenlace es objetivo y el análisis de datos se realizó a ciegas.
3. Sesgo por datos de resultados perdidos	Bajo riesgo	Datos de desenlace completos para el total de aleatorizados, con pérdidas mínimas (<1%) y similares en ambos grupos.
4. Sesgo en la medición del resultado	Bajo riesgo	Criterios de sangrado preespecificados y objetivos (ISTH); evaluadores de desenlace y comité de adjudicación cegados.
5. Sesgo en la selección del resultado informado	Bajo riesgo	Protocolo registrado previamente (NCT03266783) y reporte completo de todos los desenlaces de sangrado preespecificados.
Juicio Global del Estudio	Bajo riesgo	El ensayo clínico presenta un bajo riesgo de sesgo general en todos sus dominios evaluados.

Certeza de la evidencia: Para todos los desenlaces la certeza de la evidencia, evaluada mediante la metodología GRADE, fue alta ⨁⨁⨁⨁ (Anexo 2).

REFERENCIA

ARTÍCULO

Castellucci, L. A., Chen, V. M., Kovacs, M. J., Lazo-Langner, A., Greenstreet, P., Kahn, S., Côté, B., Schulman, S., Wit, K. de, Douketis, J., Suryanarayan, D., Wan, T., Yeo, E., Templier, G. le, Tran, H. A., Willcox, A., Crowther, H. J., Prasad, R., Shivakumar, S., … Rodger, M. (2026). Bleeding Risk with Apixaban vs. Rivaroxaban in Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine, 394(11), 1051–1060. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2510703

OTRAS REFERENCIAS

1. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. The Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):64–77. doi:10.1016/S0140-6736(20)32658-1 PubMed PMID: 33984268.
2. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):3060–73. doi:10.1016/S0140-6736(16)30514-1 PubMed PMID: 27375038.
3. Becattini C, Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism with New Anticoagulant Agents. J Am Coll Cardiol. 2016 Apr 26;67(16):1941–55. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.072 PubMed PMID: 27102510.
4. Bikdeli B, Rashedi S, Pfeferman M, Amalan C, Leyva H, Krishnathasan D, et al. Global burden of venous thromboembolism: incidence and outcome estimates of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Nat Rev Cardiol. 2026 Sep 27. doi:10.1038/S41569-026-01334-3 PubMed PMID: 42802155.
5. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, Basantes GL, Casais P, Colorio CC, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. Blood Adv. 2021 Aug 10;5(15):3032–46. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2021004267 PubMed PMID: 34374748.
6. Kumbhani DJ, Armbruster AL, Cheng RK, Chrispin J, Fischer U, Holbrook AM, et al. Direct Oral Anticoagulants in Primary and Secondary Prevention of Thrombotic Events: 2026 ACC Scientific Statement. J Am Coll Cardiol. 2026 Sep 15;88(11):1255–83. doi:10.1016/J.JACC.2026.05.033;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 42377292.
7. Jackson CD, Cifu AS, Burroughs-Ray DC. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolism. JAMA. 2022 Jun 7;327(21):2141–2. doi:10.1001/JAMA.2022.7325 PubMed PMID: 35575779.
8. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. JAMA. 2020 Nov 3;324(17):1765–76. doi:10.1001/JAMA.2020.17272 PubMed PMID: 33141212.
9. Castellucci LA, Chen VM, Kovacs MJ, Lazo-Langner A, Greenstreet P, Kahn S, et al. Bleeding Risk with Apixaban vs. Rivaroxaban in Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2026 Mar 12;394(11):1051–60. doi:10.1056/NEJMOA2510703

Haz parte de nuestra comunidad digital